

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Dissertação: Artigo de Revisão Bibliográfica

**RISCO TROMBOEMBÓLICO:
ETIOPATOGENIA E PROFILAXIA EM PACIENTES
MASTECTOMIZADAS SUBMETIDAS A RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA**

Anita Paupério António de Abreu

Orientador:

Maria Augusta Costa Ferreira Cardoso Rodrigues

Grau Académico: Doutorada em Ciências Médicas pelo Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto

Título profissional: Professora Afiliada

Porto, 2016

Resumo

Introdução: O tromboembolismo venoso é uma complicação frequente após procedimentos cirúrgicos e internamentos hospitalares, implicando custos elevados e comorbidades. Sobreviventes de cancro da mama que pretendem a reconstrução da mama geralmente apresentam múltiplos fatores de risco para esta complicação potencialmente evitável.

Objetivo: Pretende-se desenvolver uma revisão aprofundada sobre o risco tromboembólico na Reconstrução Mamária e abordar as diferentes possibilidades de trombopprofilaxia de acordo com os fatores de risco apresentados. Adicionalmente pretende-se elaborar um protocolo de profilaxia de tromboembolismo venoso destinado a pacientes submetidos a reconstrução mamária.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa na base de dados *PubMed*, seleção e análise de artigos científicos publicados nesta área.

Desenvolvimento: O risco e morbilidade de um tromboembolismo venoso poderão ser reduzidos significativamente, com reduzido risco hemorrágico, através de uma avaliação do risco individualizada e estratégias de prevenção, tanto através de profilaxia mecânica, como por quimioprofilaxia. Contudo, apesar da profilaxia ser aceite como segura e efetiva, a mesma permanece subutilizada. Vários modelos de avaliação do risco têm sido desenvolvidos e atualizados, destacando-se o Modelo de Avaliação do Risco de Caprini. No entanto, estudos recentes apontam para a falta de especificidade destes modelos, levando a uma inadequada validação e pouca adaptação à prática clínica. De forma a tentar contornar alguns destes obstáculos desenvolveu-se um protocolo de profilaxia de tromboembolismo venoso especificamente dirigido a pacientes submetidos a reconstrução mamária.

Conclusão: A avaliação do risco de tromboembolismo venoso através de uma estratificação de risco individual ponderado corresponde a um dos métodos preferidos e cientificamente mais bem comprovados pela literatura científica. O 'Protocolo de Profilaxia de Tromboembolismo Venoso na Reconstrução Mamária' tem como objetivo uma melhor estratificação deste subgrupo cirúrgico, podendo ser facilmente aplicado e utilizado futuramente para uma correta trombopprofilaxia nos serviços de Cirurgia Plástica e Reconstructiva.

Palavras-Chave: reconstrução mamária, tromboembolismo venoso, tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda, profilaxia, hematoma

Abstract

Background: Venous thromboembolism is a common complication after surgical procedures and hospital admissions, implying high costs and comorbidity. Survivors of breast cancer who desire breast reconstruction often have multiple risk factors for this potentially preventable complication.

Objective: This study aims to develop a thorough review of the thromboembolic risk in Breast Reconstruction and approach to the many thromboprophylaxis possibilities according to the risk factors presented. In addition this study intends to develop a venous thromboembolism prophylaxis protocol for patients undergoing breast reconstruction.

Methods: A search of scientific articles published in this area was made in *PubMed* database, followed by its selection and detailed analysis.

Discussion: The risk and morbidity of venous thromboembolism may be significantly reduced, with low risk of bleeding, through an assessment of individual risk and prevention strategies, both through mechanical prophylaxis and chemoprophylaxis. However, despite prophylaxis has been accepted as safe and effective, it remains underutilized. Several risk assessment models have been developed and updated highlighting the Risk Assessment Model by Caprini. Nonetheless, recent studies indicate a lack of specificity of these models, leading to inadequate validation and poor adaptation to clinical practice. In order to overcome some of these obstacles, it has been developed a venous thromboembolism prophylaxis protocol specifically directed to patients undergoing breast reconstruction.

Conclusion:

Venous thromboembolism risk evaluation through a weighted individual risk stratification represents one of the favourite and best scientifically proven methods in the scientific literature. Current and future venous thromboembolism risk models should account new risk factors in order to accurately determine venous thromboembolism risk. The 'Venous Thromboembolism Prophylaxis Protocol' aims to improve stratification of this surgical subgroup and can be easily applied in the future for proper thromboprophylaxis in Plastic Surgery and Reconstructive Services.

Key-Words: breast reconstruction, venous thromboembolism, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, prophylaxis, hematoma

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof. Doutora Maria Augusta Cardoso, pelo incentivo, disponibilidade e orientação e pelo contributo para a minha formação pessoal e profissional.

À minha família, por todo o amor, sacrifício, valores de empenho e dedicação que sempre me inculcaram.

Aos meus amigos, pela força, ajuda e paciência, fundamentais para a concretização desta etapa.

Índice

Índice

| | |
|---|----|
| Índice | |
| Abreviaturas | 1 |
| Introdução | 2 |
| Etiopatogenia | 4 |
| Fatores de Risco..... | 5 |
| Tromboprofilaxia | 10 |
| Interpretação do RAM Caprini (2005 e 2010) | 12 |
| Outras recomendações para quimioprofilaxia..... | 16 |
| Duração da tromboprofilaxia..... | 17 |
| Quimioterapia neoadjuvante/Cateter central | 17 |
| Risco hemorrágico | 18 |
| Protocolo de Profilaxia de TEV na Reconstrução Mamária..... | 19 |
| Conclusão e perspectivas futuras | 23 |
| Referências Bibliográficas | 24 |

Abreviaturas

ACO: anticoagulantes orais

BP: bombas plantares

COX: ciclooxigenase

CP: pró-coagulante oncológico

CPI: dispositivos mecânicos de compressão pneumática intermitente

HBPM: heparina de baixo peso molecular

HNF: heparina não fracionada

HPC: hipertensão pulmonar crónica

IL-1b: interleucina 1

IMC: índice de massa corporal

MECG: meia elástica de compressão gradual

RAM: Modelo de Avaliação de Risco

RE: recetor de estrogénio

SERM: modulador seletivo do recetor de estrogénio

SPT: síndrome pós-trombótica

TEP: tromboembolismo pulmonar

TEV: tromboembolismo venoso

TF: fator tecidual

TNF α : fator de necrose tumoral alfa

TRAM: músculo reto abdominal transverso

TVP: trombose venosa profunda

VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular

VTEPS: The Plastic Surgery Foundation-funded Venous Thromboembolism Prevention Study

Vwf: fator de von Willebrand

Introdução

A doença tromboembólica é a terceira doença cardiovascular aguda mais comum, depois das síndromes isquémicas cardíacas e do acidente vascular cerebral. O espectro da doença varia desde clinicamente não suspeito até a uma embolia maciça potencialmente fatal. De facto, o tromboembolismo venoso (TEV) permanece frequentemente sem diagnóstico devido à possibilidade de apresentação clínica frustrante. Mesmo nos casos mais graves de trombose venosa profunda (TVP) ou embolismo pulmonar (TEP), o quadro clínico pode permanecer silencioso no período inicial.¹

O TEV engloba assim duas condições mais graves interrelacionadas que fazem parte do mesmo espectro, TVP e TEP. O TEP corresponde a uma obstrução do fluxo sanguíneo para uma ou mais artérias pulmonares devido à presença de um trombo. O TEP e TVP podem ocorrer em contextos patológicos, após hospitalização por doença grave ou após uma cirurgia *major*. Em 1856, Virchow demonstrou que 90% de todos os TEPs clinicamente importantes resultavam de TEV em veias profundas dos membros inferiores, incluindo veias poplíteas. No entanto, êmbolos venosos também poderão ser originários de veias pélvicas, veia cava inferior ou a partir de veias dos membros superiores.²⁻⁶

Representando uma complicação frequente após procedimentos cirúrgicos e internamentos hospitalares, o TEV está associado a elevadas taxas de comorbilidade e mortalidade, implicando custos elevados.⁷ De facto, o TEV foi considerado como sendo a segunda complicação pós-operatória mais comum e causa de internamento excessivamente prolongado, assim como a terceira principal causa de mortalidade e custo elevado em pacientes cirúrgicos.⁸

Pacientes com TEP sintomático, têm uma taxa de mortalidade de 10 % dentro de 1 hora. Dos pacientes que sobrevivem, 50% evidenciam disfunção ventricular direita e adicionalmente, cerca de 5% irão, eventualmente, desenvolver hipertensão pulmonar crónica (HPC).⁹ A TVP pode danificar válvulas venosas o que, por sua vez, poderá levar a refluxo venoso e a Síndrome Pós-trombótica (SPT). Esta síndrome ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes com TVP sintomática e caracteriza-se por edema crónico da extremidade, podendo levar à formação de úlceras. A SPT é um importante preditor de má qualidade de vida após TVP.¹⁰

Um dos múltiplos fatores de risco para tromboembolismo é a malignidade, uma vez que induz um estado pró-trombótico e o seu tratamento é muitas vezes complicado por eventos trombóticos venosos e/ou arteriais. A incidência de trombose relacionada com o cancro varia de acordo com

a localização primária, pacientes com cancro ginecológico ou cancro da mama estão em maior risco de desenvolver TEV, comparativamente com a população em geral.¹¹

O cancro da mama é o tumor maligno mais comum dentro da população feminina, e cerca de 1% dos pacientes apresenta complicações por eventos tromboembólicos durante o curso da doença. Tais eventos deterioram ainda mais as condições clínicas destes pacientes, com aumento das taxas de morbilidade e mortalidade.¹² Assim sendo, sobreviventes de cancro da mama que pretendem reconstrução mamária geralmente apresentam múltiplos fatores de risco para esta complicação potencialmente evitável.¹³

Contudo, o risco e subsequente morbilidade de um tromboembolismo venoso poderão ser reduzidos significativamente, com reduzido risco hemorrágico¹⁴, através de uma avaliação do risco individualizada e estratégias de prevenção baseadas em evidência, tais como, deambulação, mecanismos de compressão sequencial e/ou quimioprofilaxia.¹⁵

Assim sendo, e tendo em conta as possíveis complicações associadas ao TEV, incluindo o aumento da taxa de recorrência, readmissão hospitalar, síndrome pós-trombótica ou complicações hemorrágicas devido à anticoagulação, para além do impacto económico é fundamental o estudo da incidência de TEV e fatores de risco associado.¹⁶

Entre procedimentos de cirurgia plástica, o risco de TEP sintomático é maior na lipoaspiração, com uma incidência máxima registada de 23,0%.¹⁷ A reconstrução mamária é o segundo procedimento, com uma incidência máxima de 6,0%, seguida por lesões térmicas (4,4%), abdominoplastia (0,3 a 3,4%) e reconstrução oncológica da cabeça e pescoço (0,1 a 0,4%).^{17,18} Dentro da cirurgia da mama, o risco de TEV é influenciado pelo tipo de cirurgia mamária, mais especificamente pela adição de reconstrução mamária, quando comparada com outros tipos de cirurgia mamária.¹⁹ De facto um estudo procurou elucidar quanto à atual incidência de TEV em cada subgrupo cirúrgico e observou que a tumorectomia possuía a taxa mais baixa (0,13%) quando comparada com a mastectomia (0,29%), mastectomia com reconstrução (0,52%) e reconstrução isolada (0,41%).²⁰ Adicionalmente, um outro estudo recente concluiu que a reconstrução mamária com implante confere 65% mais de probabilidade para risco tromboembólico e a reconstrução autóloga associa-se a um aumento do risco de 114%, comparativamente com a mastectomia isolada, em pacientes com IMC elevado.¹⁹

Etiopatogenia

A presença de cancro e de uma intervenção cirúrgica *major* representam dois principais fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de TEV.^{21,22} Pacientes com cancro têm demonstrado um risco seis vezes maior de desenvolver TEV e um risco oito vezes maior de morrer por TEV agudo, comparativamente com a população geral. Estima-se que um em cada sete pacientes hospitalizados com cancro morre por TEP e aproximadamente 60% dos mesmos tinham doença oncológica localizada no momento da morte.⁸

A fisiopatologia da trombose relacionada com cancro é um processo multifatorial. No sistema de coagulação-fibrinólise normal, existe um equilíbrio natural entre a ativação e a inibição de pró-coagulantes e anticoagulantes. As células cancerosas podem alterar este equilíbrio através de múltiplos mecanismos, tais como a produção de pró-coagulantes e de agentes fibrinolíticos, a libertação de citocinas pró-inflamatórias e pró-angiogénicas e a interação direta com os vasos e células sanguíneas através de moléculas de adesão.²³

Os pró-coagulantes mais estudados relacionados com o cancro são o fator tecidual (TF) e pró-coagulante oncológico (CP). Elevados níveis elevados de TF são detetados em células tumorais através da ativação de oncogenes (por exemplo, K-ras, Met) e /ou a falha de genes supressores tumorais (por exemplo, p53). Eles também podem ser detetados em células endoteliais que rodeiam o tumor, devido à secreção de interleucina 1b (IL-1b) e ao fator de necrose tumoral alfa (TNF α) por células de tumor.²⁴

CP, uma protease de cisteína, é um ativador direto do Factor X e é encontrado apenas em tecidos com malignidade. O CP, na presença do Fator V, pode aumentar até três vezes a produção de trombina.²⁵

Citoquinas pró-inflamatórias, tais como o TNF α e IL-1b, secretadas por células cancerosas, induzem a expressão de TF a partir de monócitos e células endoteliais, reduzem a expressão de trombomodulina, um fator-chave na via da proteína C, suprimem a atividade fibrinolítica do endotélio e aumentam a produção endotelial de e-seletina e do fator de von Willebrand (Vwf).²⁵

A produção do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) por células cancerosas desempenha um papel importante na angiogénese. A sua correlação com o TF explica a estreita relação entre a trombose, inflamação, crescimento e metástases do tumor.²⁶

As células cancerosas têm na sua superfície moléculas de adesão que permitem interação direta com células hospedeiras, tais como plaquetas, células endoteliais e leucócitos. As células malignas que se ligam à parede vascular possivelmente desempenham um papel na indução

local da coagulação e formação de coágulos, enquanto as citocinas libertadas promovem a adesão plaquetária e leucocitária.²³

Micropartículas são pequenas secções de membrana, entre 0,1 a 1,0 µm de diâmetro, libertadas a partir de várias células, tais como células tumorais, sob condições de apoptose e ativação celular. Estas partículas estão envolvidas na indução de angiogénese, metastização tumoral e trombose, através dos seus fosfolípidos e TF, enquanto que a própria célula tumoral também poderá ter partículas com um fenótipo pró-coagulante.^{27,28}

Adicionalmente, os mesmos pacientes poderão apresentar outros fatores de risco que potenciem o risco de TEV. Coloca-se posteriormente em destaque alguns dos principais fatores de risco.

Fatores de Risco

TEMPO OPERATÓRIO

De uma forma geral, o tempo operatório é considerado um importante fator de risco, estimando-se que, por cada hora adicional de cirurgia, haja um aumento do risco de TEV em cerca de 13%.¹⁹ No entanto, um estudo de 2015 encontrou pouca evidência de que, por si só, a duração do procedimento tivesse efeito significativo sobre o risco de TEV. A duração da cirurgia de reconstrução mamária é altamente variável, dependendo da técnica utilizada. Reconstruções mamárias imediatas e bilaterais são geralmente cirurgias mais longas, uma vez que requerem cirurgia oncológica seguida pela reconstrução. Contudo, metade dos pacientes que desenvolveram TEV foram submetidos a um procedimento unilateral e um terço dos pacientes que desenvolveram TEV foram submetidos a reconstrução mamária diferida. Quando examinada especificamente a duração das cirurgias, os pacientes que desenvolveram TEV não tinham uma duração discrepante em comparação com pacientes que não desenvolveram TEV.²⁹

CIRURGIAS ANTERIORES

Um dos estudos mais recentes dentro desta área²⁰, concluiu que uma cirurgia realizada nos 30 dias anteriores à cirurgia mamária está associada a um aumento superior ao triplo da probabilidade para TEV. Esta descoberta poderá ser devido à reduzida mobilidade, como resultado da cirurgia anterior. É também provável que o risco de TEV possa persistir após o período pós-operatório. Agnelli e colegas³⁰ analisaram a distribuição cronológica de eventos de TEV após procedimentos cirúrgicos, em que os pacientes tinham recebido trombopprofilaxia hospitalar. Este estudo relatou um tempo médio de ocorrência de TEV de 17,2 ±14,0 dias após a cirurgia, onde 40% dos eventos ocorreram depois do 21º dia pós-operatório.

HISTÓRIA PESSOAL OU FAMILIAR DE TEV

Um dos fatores de risco mais frequentemente ignorados é uma história pessoal pregressa ou uma história familiar de TEV. Num estudo realizado em 2004 por Caprini et al³¹, 56% dos pacientes com uma história passada de trombose apresentaram um marcador positivo para trombofilia e 42% dos pacientes com uma história familiar de trombose apresentaram positividade para o marcador.

Uma história pessoal ou familiar de TEV, em combinação com a realização de uma cirurgia *major* é suficiente para enquadrar um indivíduo no grupo de alto risco.³²

É também importante questionar sobre história pessoal ou história familiar de AVC.³³⁻³⁵

HISTÓRIA OBSTÉTRICA

Um outro fator de risco importante e frequentemente esquecido ocorre em mulheres com uma história pessoal de complicação obstétrica, incluindo um nado-morto, aborto em qualquer trimestre, parto prematuro com toxemia ou restrição do crescimento infantil.³²

Estes eventos passados poderão ser uma manifestação clínica de trombofilia grave com presença de anticorpos anticardiolipina, que inclui o lúpus anticoagulante.³⁶⁻³⁸

IMC

A obesidade é um fator de risco conhecido para TEP.³⁹ Surgiram já várias teorias que procuraram explicar a relação entre a obesidade e o aumento do risco de TEP, incluindo coagulação sanguínea pela leptina, uma hormona libertada pelas células adiposas⁴⁰, um aumento nos níveis de estrogénio e progesterona^{41,42} e aterosclerose progressiva.⁴³

A obesidade mórbida também é conhecida por alterar a hemodinâmica venosa das extremidades inferiores através do aumento da pressão intra-abdominal, com consequente diminuição do fluxo venoso dos membros inferiores. Um decréscimo no fluxo sanguíneo gera estase venosa dos membros inferiores, o que corresponde a um dos três componentes da 'Tríade de Virchow'. Também se acredita que a presença de hipertensão venosa crónica possa danificar as válvulas venosas, levando a refluxo venoso e ulceração por estase venosa.^{44,45}

MUTAÇÃO BRCA E MALIGNIDADE

As células cancerosas exercem uma atividade pró-coagulante no seu microambiente que pode estender-se a nível sistémico.³⁰ A literatura está cada vez mais de acordo com a ideia de que as mutações genéticas responsáveis pela transformação maligna também influenciam genes que controlam a hemostasia. A ativação da hemostasia fornece às células cancerosas um suporte de fibrina, o qual beneficia o crescimento tumoral e a invasão. Adicionalmente, a progressão tumoral é estimulada por efeitos de sinalização de determinados fatores, tais como o fator

tecidual, inibidor do ativador do plasminogénio (Tipo 1) ou a ciclo-oxigenase-2, os quais controlam o crescimento invasivo, a proteção contra a apoptose e a angiogénese.⁴⁶

Em concordância com estes dados, um estudo publicado em 2013 concluiu que um *status* positivo do BRCA é um fator de risco independente para TEP sintomático.³⁹

TAMOXIFENO

As neoplasias mamárias têm muitas vezes o recetor de estrogénio positivo e responsivo à quimioterapia adjuvante com o modulador seletivo do recetor de estrogénio (RE) (SERM), o citrato de tamoxifeno (tamoxifeno), o qual poderá levar a uma redução drástica da recorrência e da mortalidade.⁴⁷

O metabolito ativo do tamoxifeno (N-desmetil tamoxifeno) funciona por antagonismo competitivo com o estrogénio nos REs na mama, mas tem efeitos variados noutros tecidos do corpo, incluindo vasos sanguíneos. REs são abundantes no endotélio das artérias e veias e estão relacionados com a vasodilatação arterial e com a regulação da ciclooxigenase (COX).⁴⁸ Existem fortes evidências de que a terapia com tamoxifeno está associada a um aumento das taxas de eventos tromboembólicos, incluindo TVP e TEP; os rácios de risco relatados para estas complicações variam entre 1,3 e 7,0.⁴⁹⁻⁵² Adicionalmente, os primeiros dois anos de terapia com tamoxifeno parece ser o período durante o qual o risco de eventos trombóticos é maior.⁵¹

Como resposta a estas preocupações, alguns centros cirúrgicos implementaram protocolos para interromper temporariamente o tamoxifeno antes de reconstrução mamária microvascular.⁵³

Um estudo realizado em 2012⁵³ concluiu que apesar dos pacientes que receberam tamoxifeno terem apresentado menos comorbilidades, as complicações microvasculares do retalho foram significativamente mais comuns em pacientes que receberam tamoxifeno (21,5% versus 15%; $p = 0,04$). Estes doentes tiveram 1,7 vezes maior risco de complicações ($p = 0,015$) e 1,8 vezes maior risco de complicações de seguimento ($p = 0,03$) do que os pacientes no grupo sem tamoxifeno. Para além disso, em pacientes do grupo com tamoxifeno as comorbilidades cardiovasculares aumentaram significativamente o risco de complicações do retalho. Todavia, o tamoxifeno não pareceu aumentar o risco de embolia pulmonar durante ou após a reconstrução mamária microvascular diferida. Uma das justificações sugeridas é que a rotina de mobilização precoce de pacientes do leito após a reconstrução da mama pode ter minimizado o risco de embolia pulmonar. Também colocam a hipótese do efeito de uso do tamoxifeno sobre o risco de embolia pulmonar em pacientes cirúrgicos ser negligenciável.

Em contraste com este estudo, um outro estudo mais recente, mas com uma menor amostra populacional, não observou um aumento de complicações do retalho microvascular em doentes que receberam tamoxifeno 28 dias antes da reconstrução mamária microcirúrgica. No entanto,

também verificou que o tamoxifeno não aumentou o risco de embolia pulmonar durante ou após a reconstrução mamária diferida.⁵⁴

Apesar dos resultados contraditórios, os autores destes estudos sugerem que os cirurgiões plásticos deverão suspender o tamoxifeno, pelo menos 14 dias previamente à cirurgia, de forma a evitar efeitos adversos potenciais deste fármaco sobre uma reconstrução microcirúrgica da mama.^{53,54} Este número de dias é justificado pelo facto de, apesar do tamoxifeno ter uma semivida entre 5 a 7 dias, o seu metabolito ativo, N-desmetil tamoxifeno, possui uma semivida 14 dias.⁵³

TIPO DE CIRURGIA MAMÁRIA

Um dos estudos mais recentes ²⁹ analisou o método de reconstrução mamária como um dos determinantes do risco de TEV. Este estudo pioneiro procurou avaliar a prevalência de TEVs sintomáticos em reconstruções com retalho de músculo reto abdominal transversal (TRAM), retalho de músculo grande dorsal e reconstrução com implante. Os seus dados demonstram que tanto o modelo de Caprini, como o modelo de Davison estratificam de forma insuficiente os pacientes submetidos a reconstrução de mama. Embora a grande maioria dos doentes (87%) ser estratificada como pacientes de alto risco, pelo menos por um dos modelos de risco para TEV, apenas o grupo com reconstrução com retalho TRAM demonstrou ter um risco significativo de TEV. Na realidade, o principal fator que leva a TEV parece ser o método de reconstrução, ao invés de fatores individuais do paciente. Isto é demonstrado pelo aumento da taxa de TEV no grupo com reconstrução com retalho TRAM, apesar da similaridade dos riscos pelos modelos de Caprini e Davison entre todos os grupos de reconstrução mamária.²⁹

Este estudo também procurou uma explanação para esta discrepância no risco de TEV. Uma possível justificação poderá ser a área abdominal dadora nos pacientes submetidos a reconstrução com retalho TRAM uma vez que, representando uma fonte de dor significativa no pós-operatório, poderá levar a uma diminuição da mobilidade⁵⁵. A incapacidade de ficar totalmente na vertical durante a fase precoce de recuperação precoce poderá prejudicar ainda mais a mobilidade, refletindo no tempo de internamento hospitalar para estes pacientes, 24 horas superior a ambos os grupos submetidos a implante e a reconstrução com retalho de músculo grande dorsal.²⁹ Uma potencial diferença intraoperatória poderá ser o posicionamento do paciente durante a fase pós-operatória inicial, uma vez que são colocados numa 'posição semi-sentada' ou 'posição de Fowler', que poderá reduzir o fluxo venoso, pela centralização sanguínea adicional no sistema venoso das extremidades inferiores.^{39,56} O encerramento da parede abdominal também poderá prejudicar o retorno venoso através do aumento da pressão intra-abdominal.^{57,58} Os efeitos consequentes de uma pressão intra-abdominal incluem estase nas veias ilíacas e fluxo reduzido na veia femoral proximal, com um aumento subsequente da pressão intravenosa e aumento do diâmetro das veias femorais proximais.⁵⁸ Ademais, a descontinuação

das veias abdominais superficiais, como resultado da colheita de retalho abdominal, poderá perturbar o retorno venoso abdominal, com possíveis implicações na circulação venosa profunda.³⁹

Tromboprofilaxia

Estudos atuais alegam que a quimioprofilaxia é subutilizada mesmo em pacientes cirúrgicos de alto risco, citando o risco hemorrágico e a falta de evidências na literatura relativa à cirurgia plástica como motivos para não prescrever quimioprofilaxia.⁵⁹

De forma a identificar na íntegra o risco de TEV em pacientes cirúrgicos, publicações recentes têm defendido a avaliação do risco individualizado do paciente.⁹

Guidelines do *American College of Chest Physicians*, relativas à terapia antitrombótica e prevenção de TEV em doentes não-ortopédicos, agrupam a cirurgia mamária com outros procedimentos cirúrgicos, apesar do risco de TEV em pacientes submetidos a cirurgia com neoplasia mamária ser presumidamente inferior ao risco em pacientes com neoplasias abdominais ou esofágicas, o que poderá ser inadequado.⁶⁰ De facto, um estudo recente demonstrou que a incidência de TEV em pacientes submetidos a cirurgia mamária é baixa, cerca de 0,27%²⁰, estando em consonância com taxas de TEV reportadas anteriormente nesta população, as quais variam de 0,23% até 0,5%.⁶¹⁻⁶³

A natureza generalista destas guidelines pode ser inadequada para alguns pacientes devido à grande variabilidade e especificidade de fatores de risco para TEV. As vantagens de métodos de "avaliação de risco do grupo" geralmente apontam para o facto de se concentrarem no fator de risco mais relevante num definido grupo de pacientes, tanto para um determinado procedimento cirúrgico, como para uma doença aguda. Como resposta a este problema, múltiplos modelos de avaliação do risco de TEV têm sido desenvolvidos e avaliados clinicamente.¹³

O Modelo de Avaliação de Risco (RAM) de Caprini é uma ferramenta de estratificação de risco ponderado inicialmente publicado em 1991.⁶⁴ O RAM é descrito como "ponderado", uma vez que diferentes fatores de risco acarretam diferentes valores na pontuação. A ponderação dos fatores de risco é efetuada pelo conhecimento de que alguns fatores contribuem com mais peso para o risco do que outros fatores.^{9,65} De facto, o RAM leva em conta parâmetros relacionados com o paciente e com a duração do procedimento cirúrgico.⁹

Este modelo tem sido regularmente atualizado de forma a refletir os cada vez mais aprofundados conhecimentos acerca da fisiopatologia de TEV e dos seus fatores de risco.^{7,32,66-69} A versão do RAM de 2005³² foi validada para prever o risco de TEV em 30 dias ou 60 dias em várias populações cirúrgicas.^{9,16,65} Embora originalmente desenvolvido para uma população mais ampla, foi recentemente validado em pacientes de cirurgia plástica e reconstrutiva⁹ e tem demonstrado superioridade relativamente a outros modelos.⁶⁴

A versão mais recente do Caprini RAM foi publicada em 2010. Quando comparada com a versão de 2005 (Figura 1), a de 2010 (Figura 2) tem quatro alterações distintas, incluindo a adição de novos fatores de risco ou uma nova ponderação de fatores de risco antigos.⁶⁶ O modelo de 2010 utiliza subcategorizações adicionais para o IMC, tempo cirúrgico e presença de doença oncológica. Obesidade mórbida e tempo operatório prolongado receberam mais peso na pontuação (por exemplo, inclusão de pontos adicionais) do que nas versões anteriores ao modelo. Também foi feita uma distinção entre doença oncológica ativa e história de cancro, com um aumento correspondente na ponderação para os pacientes com cancro ativo. Além disso, a história pessoal de tromboflebite superficial foi adicionada como um novo fator de risco.⁶⁴

Um estudo de 2012 realizado por Pannucci et al⁶⁴ concluiu que o modelo de 2005 é um melhor preditor do risco de TEV em 60 dias em adultos submetidos a cirurgia plástica. Eles recomendam que este modelo seja utilizado para estratificar o risco em pacientes de cirurgia plástica e que a pontuação obtida seja usada como guia na decisão quanto à trombopprofilaxia. A literatura suporta que os fatores de risco recém-adicionados ou reponderados no risco de RAM 2010 estão associados a um risco aumentado de TEV. No entanto, esta análise mostra que o RAM 2010 não estratifica o risco em pacientes submetidos a cirurgia plástica tão corretamente como o RAM 2005, quando o risco é categorizado pelos *cut-points* previamente publicados.

O Modelo de Caprini de 2005 tornou-se assim nos dois modelos preferidos^{64,65} e é uma ferramenta recomendada pela *American Society of Plastic Surgeons*.⁷⁰

Contudo, este modelo não foi validado em procedimentos específicos, incluindo para os vários métodos de reconstrução mamária.²⁹ Um estudo de 2010 constatou que a avaliação de risco através do Modelo Caprini não tinha poder discriminatório em mulheres submetidas a reconstrução autóloga e microcirúrgica de mama, uma vez que, retrospectivamente, estas teriam sido classificadas como estando no mais alto grupo de risco para TEV e 96,6% das pacientes não apresentaram evidências clínicas ou no Eco-Doppler Duplex Venoso de TVP.¹³ Por oposição, um estudo realizado em 2011, afirmou que o RAM estratificou efetivamente pacientes de cirurgia plástica e reconstrutiva quanto ao seu risco perioperatório de TEV.⁹

A *American Society of Breast Surgeons* publicou em 2011 uma declaração de profilaxia para TEV, recomendado profilaxia mecânica para pacientes em ambulatório, reservando a quimioprofilaxia para pacientes com fatores de risco predisponentes para TEV.⁷¹

O '*American college of Chest Physicians*' também estabeleceu em 2012 algumas recomendações quanto ao uso de quimioprofilaxia, em função do risco de TEV:

- Em pacientes com risco moderado, como os pacientes submetidos a reconstrução autóloga imediata, recomenda o uso de HBPM ou heparina subcutânea (Nível de evidência 2b);

- Em pacientes com risco elevado, recomenda o uso de quimioprofilaxia, assumindo que não há risco hemorrágico (Nível de evidência 1b).⁷²

Em pacientes com fatores de risco para TEV, a tromboprofilaxia é crucial. As duas formas principais de tromboprofilaxia incluem:

- Profilaxia mecânica: envolve mobilização ativa das extremidades inferiores, dispositivos mecânicos de compressão pneumática intermitente (CPI) ou bombas plantares (BP) e meia elástica de compressão gradual (MECG);
- Quimioprofilaxia: inclui heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM) e anticoagulantes orais (ACO).^{72,73}


A anticoagulação está continuamente a evoluir, com novos fármacos disponíveis. O fondaparinux fornece anticoagulação tão eficaz quanto a enoxaparina, sem o risco de trombocitopenia induzida e com uma semivida mais longa.⁷⁴ No entanto, com o fondaparinux não é possível a reversão da anticoagulação. Assim sendo, no contexto de uma cirurgia eletiva, as vantagens de uma semivida mais curta e de um método de reversão poderá tornar a enoxaparina numa escolha mais adequada.⁷⁵

INTERPRETAÇÃO DO RAM DE CAPRINI (2005 E 2010)

Como referido anteriormente, Caprini advoga que todos os possíveis fatores de risco necessitam de ser interrogados, de forma a identificar o grau de risco e assim decidir qual a atitude terapêutica a adotar perante para cada paciente.

É importante evidenciar que existem riscos potenciais quer na profilaxia mecânica quer na quimioprofilaxia que devem ser devidamente ponderados antes da escolha de profilaxia mais adequada a implementar. Estas medidas de segurança estão também discriminadas nos modelos de avaliação de risco de Caprini de 2005 e de 2010.

Risco Tromboembólico: Etiopatogenia e Profilaxia em pacientes mastectomizadas submetidas a
Reconstrução Mamária



**EVANSTON
NORTHWESTERN
HEALTHCARE**

Joseph A. Caprini, MD, MS, FACS, RVT
Louis W. Siegel Professor of Surgery,
Northwestern University
The Feinberg School of Medicine,
Professor of Biomedical Engineering,
Northwestern University,
Director of Surgical Research,
Evanston Northwestern Healthcare
Email: j-caprini@northwestern.edu
Website: venousdisease.com

Thrombosis Risk Factor Assessment

Patient's Name: _____ Age: ____ Sex: ____ Wgt: ____ lbs

Choose All That Apply

| Each Risk Factor Represents 1 Point | Each Risk Factor Represents 2 Points |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Age 41-60 years <input type="checkbox"/> Minor surgery planned <input type="checkbox"/> History of prior major surgery (< 1 month) <input type="checkbox"/> Varicose veins <input type="checkbox"/> History of inflammatory bowel disease <input type="checkbox"/> Swollen legs (current) <input type="checkbox"/> Obesity (BMI > 25) <input type="checkbox"/> Acute myocardial infarction <input type="checkbox"/> Congestive heart failure (< 1 month) <input type="checkbox"/> Sepsis (< 1 month) <input type="checkbox"/> Serious lung disease incl. pneumonia (< 1 month) <input type="checkbox"/> Abnormal pulmonary function (COPD) <input type="checkbox"/> Medical patient currently at bed rest <input type="checkbox"/> Other risk factors _____ | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Age 60-74 years <input type="checkbox"/> Arthroscopic surgery <input type="checkbox"/> Malignancy (present or previous) <input type="checkbox"/> Major surgery (> 45 minutes) <input type="checkbox"/> Laparoscopic surgery (> 45 minutes) <input type="checkbox"/> Patient confined to bed (> 72 hours) <input type="checkbox"/> Immobilizing plaster cast (< 1 month) <input type="checkbox"/> Central venous access |
| <div style="background-color: black; color: white; padding: 2px 5px; text-align: center; font-weight: bold;">Each Risk Factor Represents 3 Points</div> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Age over 75 years <input type="checkbox"/> History of DVT/PE <input type="checkbox"/> Family history of thrombosis* <input type="checkbox"/> Positive Factor V Leiden <input type="checkbox"/> Positive Prothrombin 20210A <input type="checkbox"/> Elevated serum homocysteine <input type="checkbox"/> Positive lupus anticoagulant <input type="checkbox"/> Elevated anticardiolipin antibodies <input type="checkbox"/> Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) <input type="checkbox"/> Other congenital or acquired thrombophilia <p>If yes: Type _____ *most frequently missed risk factor</p> | <div style="background-color: black; color: white; padding: 2px 5px; text-align: center; font-weight: bold;">Each Risk Factor Represents 5 Points</div> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Elective major lower extremity arthroplasty <input type="checkbox"/> Hip, pelvis or leg fracture (< 1 month) <input type="checkbox"/> Stroke (< 1 month) <input type="checkbox"/> Multiple trauma (< 1 month) <input type="checkbox"/> Acute spinal cord injury (paralysis)(< 1 month) |
| | <div style="background-color: #cccccc; padding: 2px 5px; text-align: center; font-weight: bold;">For Women Only (Each Represents 1 Point)</div> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Oral contraceptives or hormone replacement therapy <input type="checkbox"/> Pregnancy or postpartum (<1 month) <input type="checkbox"/> History of unexplained stillborn infant, recurrent spontaneous abortion (≥ 3), premature birth with toxemia or growth-restricted infant |

Total Risk Factor Score

Figura 1- Modelo de Avaliação de Risco de Caprini (2005): Fatores de risco

Joseph A. Caprin, MD, MS, FACS, FRC
Leah D. Engel, Professor of Surgery,
Northeastern University
The Feinberg School of Medicine
Professor of Anesthetist Engineering,
Northeastern University
Email: jcaprin@neal.com
Website: www.vascular.com

Venous Thromboembolism Risk Factor Assessment

Patient's Name: _____ Age: ____ Sex: ____ Wgt: ____ lbs Joseph A. Caprin, MD, MS, FACS, FRC

Choose All That Apply

| Each Risk Factor Represents 1 Point | Each Risk Factor Represents 2 Points |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Age 41-60 years <input type="checkbox"/> Minor surgery planned <input type="checkbox"/> History of prior major surgery <input type="checkbox"/> Varicose veins <input type="checkbox"/> History of inflammatory bowel disease <input type="checkbox"/> Swollen legs (current) <input type="checkbox"/> Obesity (BMI >30) <input type="checkbox"/> Acute myocardial infarction (< 1 month) <input type="checkbox"/> Congestive heart failure (< 1 month) <input type="checkbox"/> Sepsis (< 1 month) <input type="checkbox"/> Serious lung disease incl. pneumonia (< 1 month) <input type="checkbox"/> Abnormal pulmonary function (COPD) <input type="checkbox"/> Medical patient currently at bed rest <input type="checkbox"/> Leg plaster cast or brace <input type="checkbox"/> Other risk factors _____ | <input type="checkbox"/> Age 60-74 years <input type="checkbox"/> Major surgery (> 60 minutes) <input type="checkbox"/> Arthroscopic surgery (> 60 minutes) <input type="checkbox"/> Laparoscopic surgery (> 60 minutes) <input type="checkbox"/> Previous malignancy <input type="checkbox"/> Central venous access <input type="checkbox"/> Morbid obesity (BMI >40) |
| Each Risk Factor Represents 3 Points | Each Risk Factor Represents 5 Points |
| <input type="checkbox"/> Age over 75 years <input type="checkbox"/> Major surgery lasting 2-3 hours <input type="checkbox"/> BMI > 50 (venous stasis syndrome) <input type="checkbox"/> History of SVT, DVT/PE <input type="checkbox"/> Family history of DVT/PE <input type="checkbox"/> Present cancer or chemotherapy <input type="checkbox"/> Positive Factor V Leiden <input type="checkbox"/> Positive Prothrombin 20210A <input type="checkbox"/> Elevated serum homocysteine <input type="checkbox"/> Positive Lupus anticoagulant <input type="checkbox"/> Elevated anticardiolipin antibodies <input type="checkbox"/> Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) <input type="checkbox"/> Other thrombophilia Type _____ | <input type="checkbox"/> Elective major lower extremity arthroplasty <input type="checkbox"/> Hip, pelvis or leg fracture (< 1 month) <input type="checkbox"/> Stroke (< 1 month) <input type="checkbox"/> Multiple trauma (< 1 month) <input type="checkbox"/> Acute spinal cord injury (paralysis)(< 1 month) <input type="checkbox"/> Major surgery lasting over 3 hours |
| | For Women Only (Each Represents 1 Point) |
| | <input type="checkbox"/> Oral contraceptives or hormone replacement therapy <input type="checkbox"/> Pregnancy or postpartum (<1 month) <input type="checkbox"/> History of unexplained stillborn infant, recurrent spontaneous abortion (≥ 3), premature birth with toxemia or growth-restricted infant |

Total Risk Factor Score

Please see Following Page for Prophylaxis Safety Considerations Revised November 4, 2006

Figura 2- Modelo de Avaliação de Risco de Caprin (2010): Fatores de risco

Numa segunda fase, a profilaxia de TEV terá que ser individualizada com base nos resultados desta análise.³²

Risco Tromboembólico: Etiopatogenia e Profilaxia em pacientes mastectomizadas submetidas a
Reconstrução Mamária

Prophylaxis Regimen

| Total Risk Factor Score | Incidence of DVT | Risk Level | Prophylaxis Regimen | Legend |
|-------------------------|--------------------------|---------------|--|--|
| 0-1 | <10% | Low Risk | No specific measures; early ambulation | ES - Elastic Stockings |
| 2 | 10-20% | Moderate Risk | ES or IPC or LDUH, or LMWH | IPC - Intermittent Pneumatic Compression |
| 3-4 | 20-40% | High Risk | IPC or LDUH, or LMWH alone or in combination with ES or IPC | LDUH - Low Dose Unfractionated Heparin |
| 5 or more | 40-80% 1-5% mortality | Highest Risk | Pharmacological: LDUH, LMWH*, Warfarin*, or Fac Xa* alone or in combination with ES or IPC | LMWH - Low Molecular Weight Heparin Fac Xa - Factor X Inhibitor |

Prophylaxis Safety Considerations: Check box if answer is 'YES'

| Anticoagulants: Factors Associated with Increased Bleeding |
|--|
| <input type="checkbox"/> Is patient experiencing any active bleeding? |
| <input type="checkbox"/> Does patient have (or has had history of) heparin-induced thrombocytopenia? |
| <input type="checkbox"/> Is patient's platelet count <100,000/mm ³ ? |
| <input type="checkbox"/> Is patient taking oral anticoagulants, platelet inhibitors (e.g. NSAIDS, Clopidigrel, Salicylates)? |
| <input type="checkbox"/> Is patient's creatinine clearance abnormal? If yes, please indicate value _____ |
| If any of the above boxes are checked, the patient may not be a candidate for anticoagulant therapy and should consider alternative prophylactic measures. |
| Intermittent Pneumatic Compression (IPC) |
| <input type="checkbox"/> Does patient have severe peripheral arterial disease? |
| <input type="checkbox"/> Does patient have congestive heart failure? |
| <input type="checkbox"/> Does patient have an acute superficial/deep vein thrombosis? |
| If any of the above boxes are checked, then patient may not be a candidate for intermittent compression therapy and should consider alternative prophylactic measures. |

Based on: Geerts WH et al. Prevention of Venous Thromboembolism. Chest 2001; 119:132S-175S; Nicolaides AN et al. 2001 International Consensus Statement: Prevention of Venous Thromboembolism. Guidelines According to Scientific Evidence; Caprini JA, Arcelus JI et al. State-of-the-Art Venous Thromboembolism Prophylaxis. Scope 2001; 8: 228-240; and Oger E. Incidence of Venous Thromboembolism: A Community-based Study in Western France. Thromb Haemost 2000; 857-660; Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Fondaparinux vs. Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Major Orthopedic Surgery: A Meta-analysis of 4 Randomized Double-Blind Studies. Arch Intern Med 2002; 162(10): 1633-40; Ringley et al. Evaluation of pulmonary, intermittent pneumatic compression boots in congestive heart failure. American Surgeon 2002; 68(3): 295-9; Morris et al. Effects of supine intermittent compression on arterial inflow to the lower limb. Archives of Surgery 2002; 137(11):1269-73. © 2001 Evanston Northwestern Healthcare, all rights reserved.

Examining Physician's Signature: _____ Date: _____

Figura 3- Modelo de Avaliação de Risco de Caprini (2005): Pontuação e Profilaxia

VTE Risk and Suggested Prophylaxis For Surgical Patients

| Total Risk Factor Score | Incidence of DVT | Risk Level | Prophylaxis Regimen | Legend |
|-------------------------|--------------------------|---------------|---|---|
| 0-1 | <10% | Low Risk | No specific measures; early ambulation | ES - Elastic Stockings IPC - Intermittent Pneumatic Compression LDUH - Low Dose Unfractionated Heparin LMWH - Low Molecular Weight Heparin FXa I - Factor X Inhibitor |
| 2 | 10-20% | Moderate Risk | ES, IPC, LDUH (5000U BID), or LMWH (<3400 U) | |
| 3-4 | 20-40% | High Risk | IPC, LDUH (5000U TID), or LMWH (>3400U) | |
| 5 or more | 40-80% 1-5% mortality | Highest Risk | Pharmacological: LDUH, LMWH (>3400 U)*, Warfarin*, or FXa I* alone or in combination with ES or IPC | |

*Use for major orthopedic surgery

Prophylaxis Safety Considerations: Check box if answer is "YES"

| Anticoagulants: Factors Associated with Increased Bleeding |
|---|
| <input type="checkbox"/> Is patient experiencing any active bleeding? |
| <input type="checkbox"/> Does patient have (or has had history of) heparin-induced thrombocytopenia? |
| <input type="checkbox"/> Is patient's platelet count <100,000/mm ³ ? |
| <input type="checkbox"/> Is patient taking oral anticoagulants, platelet inhibitors (e.g., NSAIDS, Clopidogrel, Salicylates)? |
| <input type="checkbox"/> Is patient's creatinine clearance abnormal? If yes, please indicate value _____ |
| If any of the above boxes are checked, the patient may not be a candidate for anticoagulant therapy and you should consider alternative prophylactic measures: elastic stockings and/or IPC |
| Intermittent Pneumatic Compression (IPC) |
| <input type="checkbox"/> Does patient have severe peripheral arterial disease? |
| <input type="checkbox"/> Does patient have congestive heart failure? |
| <input type="checkbox"/> Does patient have an acute superficial/deep vein thrombosis? |
| If any of the above boxes are checked, then patient may not be a candidate for intermittent compression therapy and you should consider alternative prophylactic measures. |

Based on: Geerts WH et al: Prevention of Venous Thromboembolism. Chest 2004;126(suppl 3):e336-e352; Nicolaides AN et al: 2001 International Consensus Statement: Prevention of Venous Thromboembolism. Guidelines According to Scientific Evidence; Aronson JA, Caprini JA, Travessa CL: International perspective on venous thromboembolism prophylaxis in surgery. Semin Thromb Hemostasis 1991;17(suppl 2):6-11; Bates B, Ginsberg HJ: Postoperative venous thrombosis. Evaluation of five methods of treatment. Am J Surg 1981;141(suppl 5):51-55; Caprini JA, Aronson JA, Travessa CL, et al: Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. Semin Thromb Hemostasis 1991;17(suppl 2):304-12; Caprini JA, Aronson JA et al: State-of-the-Art Venous Thromboembolism Prophylaxis. Scope 2001; 12: 208-240; Caprini JA, Aronson JA, Rayson JJ: Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. Seminars in Hematology, April 2001;38(suppl 5):13-18; Caprini JA: Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis Mon 2005;51:76-78; Oger IC: Incidence of Venous Thromboembolism: A Community-based Study in Western France. Thromb Hemostasis 2005; 105:602-608; Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al: Fondaparinux vs. Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Major Orthopedic Surgery: A Meta-analysis of 4 Randomized Double-Blind Studies. Arch Intern Med 2003; 163(16):1823-30; Ringley et al: Evaluation of intermittent pneumatic compression boots in dangerous heart failure. American Surgeon 2003; 69(3): 285-86; Morris et al: Effects of supine intermittent compression on arterial inflow to the lower limb. Archives of Surgery 2003; 138(11):1268-73; Sugerman HJ et al: Ann Surg 2004 (1) 41-46, 2001

This document is for educational purposes only and the opinions expressed are solely those of the author.

Revised November 4, 2005.

Examiner: _____ Date: _____

Figura 4- Modelo de Avaliação de Risco de Caprini (2010): Pontuação e Profilaxia

OUTRAS RECOMENDAÇÕES PARA QUIMIOPROFILAXIA

Pacientes obesos submetidos a reconstrução mamária imediata com implante ou reconstrução autóloga poderão beneficiar de quimioprofilaxia devido ao significativo risco acrescido de cerca de 1% e 2%, respectivamente.¹⁹

A eficácia da quimioprofilaxia na reconstrução mamária com retalho TRAM tem sido bem estabelecida com um perfil de risco mínimo.^{13,76}

Considerando o tipo de reconstrução mamária, os autores do estudo de 2015 previamente referido²⁹, utiliza quimioprofilaxia em todos os pacientes submetidos à reconstrução com retalho

TRAM, independentemente da pontuação de risco de TEV calculada. Esta terapêutica é iniciada duas horas previamente à cirurgia com 40 mg enoxaparina sódica ou 5000 mg por via subcutânea de dalteparina sódica e continuada em dose apropriada até à alta do paciente. O autor também usa seletivamente quimioprofilaxia em pacientes submetidos a reconstrução com implante e retalho de músculo grande dorsal se tiverem história de TEV ou na presença de um estado de hipercoagulabilidade significativo. Todos os seus pacientes recebem profilaxia mecânica e ambulação no pós-operatório imediato.²⁹

DURAÇÃO DA TROMBOPROFILAXIA

A determinação da duração da profilaxia em pacientes pós-operatórios é um elemento importante.³²

Para pacientes com uma pontuação elevada de Caprini do risco de TEV não se limita ao período pós-operatório imediato.⁹ O *Million Women Study* demonstrou que em mulheres de meia-idade, o risco de TEV pode permanecer substancialmente elevado durante pelo menos 90 dias após a cirurgia.⁷⁷

Curiosamente, os pacientes de cirurgia plástica têm demonstrado excelente adesão à terapêutica com HBPM em ambulatório para profilaxia do TEV. Uma pequena série de casos de profilaxia subcutânea com HBPM após a alta hospitalar demonstrou uma adesão à medicação superior a 90%.⁷⁸

Um outro aspeto a ter em mente ao decidir sobre a duração da profilaxia, principalmente se a longo prazo, é a deambulação e mobilidade do paciente. Pacientes poderão ter alta hospitalar com fístulas, feridas de drenagem ou cateteres intravenosos para suporte nutricional ou tratamento com antibióticos, entre outros, condicionando a sua mobilidade e deambulação.³²

Por fim, deverá ser realizada uma avaliação individual cuidadosa do risco de TEV em cada paciente, de forma a minimizar a morbidade e mortalidade de eventos tromboembólicos venosos. Assim sendo, a duração da profilaxia deverá ser determinada com base nas circunstâncias individuais do paciente.³²

QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE/CATETER CENTRAL

O aumento da utilização de quimioterapia neoadjuvante poderá resultar num maior número de complicações trombóticas venosas relacionadas com o cateter central.

Complicações trombóticas que surjam durante o tratamento de cancro da mama podem afetar a cirurgia reconstrutiva da mama. No entanto, a maioria destes pacientes obtém reconstruções mamárias bem sucedidas.⁷⁵

Evidências recentes sugerem que os eventos tromboembólicos poderão ser reduzidos de uma forma segura em pacientes com tumores sólidos usando ultra-heparina de baixo peso molecular (Semuloparina).⁷⁹ No entanto, ainda não está claro se pacientes com cateter venoso central deverão receber especificamente trombotprofilaxia. No que diz respeito à reconstrução mamária, a profilaxia poderia prevenir eventos que pudessem atrasar a cirurgia, modificá-la ou exigir uma gestão da anticoagulação perioperatória.

O plano cirúrgico para estes doentes deverá ser planeado com a cooperação multidisciplinar entre cirurgiões, oncologistas e hematologistas. Torna-se crucial manter uma estreita ligação com os hematologistas para aconselhamento sobre anticoagulação perioperatória.⁷⁵

É de referir que atualmente não existe um claro consenso sobre o papel das terapias antiangiogénicas utilizadas no tratamento de cancro da mama, como por exemplo o Bevacizumab, sobre o risco de TEV, embora já seja reconhecida uma associação com eventos arteriais.⁸⁰

RISCO HEMORRÁGICO

Como referido anteriormente, o risco hemorrágico, como a hemorragia intraoperatória ou o hematoma pós-operatório, é a principal preocupação manifestada por cirurgiões plásticos que não utilizam a profilaxia farmacológica contra o TEV.¹⁴

A redução do risco de eventos trombóticos é sempre contrabalançado com o aumento do risco de complicações hemorrágicas.⁶¹ Em muitos casos, a hemorragia no pós-operatório requer reoperação, uma segunda anestesia geral e, no caso de uma reconstrução com recurso a implante, aumentando assim o risco de infeção.^{81,82}

Hatef e colegas e Durnig e Jungwirth suportam a constatação de que procedimentos de cirurgia plástica com grandes áreas de disseção, como a cirurgia de contorno corporal excisional ou cirurgia de mama predispõem a hematoma pós-operatório. Sugerem ainda que para procedimentos com disseção extensa, a quimioprofilaxia pré ou intraoperatórias podem aumentar o risco hemorrágico, portanto, deve ser usada com cautela.^{83,84}

Porém, dados do 'The Plastic Surgery Foundation-funded Venous Thromboembolism Prevention Study' (VTEPS) indicam que a toma de enoxaparina no pós-operatório não produz um aumento clínico ou estatisticamente significativo nas taxas de hematoma pós-operatório, observadas durante 60 dias.¹⁴

Um estudo de coorte retrospectivo, que incluiu 679 pacientes submetidos a uma reconstrução com retalho TRAM mostrou inclusive a relação oposta, com taxas de hematoma pós-operatório de 0,5% em pacientes que receberam quimioprofilaxia e de 1,0% em pacientes que somente receberam profilaxia mecânica.⁸⁵

Lemaine e os seus colegas, os quais estudaram pacientes submetidos a reconstrução mamária com retalho livre, concluíram que a maioria dos hematomas pós-operatórios foram atribuídos à

congestão venosa do retalho e mencionaram que, considerando que os procedimentos foram reconstruções mamárias microcirúrgicas, o limiar para reoperar hematomas suspeitos foi muito baixo.¹³ De facto, o VTEPS demonstra que as reintervenções para revisão de anastomoses vasculares em retalhos microcirúrgicos ocorrem, com frequência, devido ao receio de oclusão arterial ou venosa e não pelo hematoma em si.¹⁴

Em suma, o VTEPS defende que a quimioprofilaxia com enoxaparina, quando iniciada 6-8 horas após a cirurgia e continuada durante o internamento, não aumenta significativamente as taxas de hematoma pós-operatório.¹⁴

Num editorial redigido por Davison e Massoumi em 2007, é denotado que um hematoma corresponde a uma tensão médica, um inconveniente, um constrangimento ou a um procedimento adicional, mas, ao contrário do TEP, raramente mata um paciente.⁸⁶

PROTOCOLO DE PROFILAXIA DE TEV NA RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA

De forma a contornar algumas das desvantagens associadas aos *scores* de risco apresentados, nomeadamente a falta de especificidade e inadequada validação e adaptação à prática clínica, desenvolveu-se um protocolo de profilaxia de TEV especificamente dirigido a pacientes submetidos a reconstrução mamária (Tabela I).

Este protocolo foi desenvolvido apartir de uma análise cuidada dos *scores* de risco de Caprini de 2005 e 2010 e posterior adaptação dos múltiplos fatores de risco a este subgrupo cirúrgico, através da exclusão de determinados parâmetros e inclusão de novas características e comorbilidades.

Após a avaliação do paciente relativamente aos potenciais fatores de risco, é realizado um somatório dos pontos contabilizados ao longo do quadro direito, obtendo-se uma pontuação total final. Essa pontuação deverá ser associada a um dos quatro possíveis grupos de risco: Baixo Risco (0 a 1 pt), Médio Risco (2 pts), Alto Risco (3 a 4 pts) ou Muito Alto Risco (≥ 5 pts).

Curiosamente, observando o primeiro quadro, relativamente às características e comorbilidades do paciente, à partida, todos os pacientes de reconstrução mamária serão submetidos a uma cirurgia *major* (mínimo 2 pts) e possuirão uma história de doença oncológica (2 pts) ou mesmo doença oncológica ativa (3 pts), dependendo se a cirurgia em questão for diferida ou imediata, respetivamente. Deste modo, a maioria destes pacientes irá obter uma pontuação total mínima de 4 ou 5 pontos, isto é, pacientes submetidos a reconstrução mamária, segundo o protocolo desenvolvido, pertencerão ao grupo de 'Alto Risco ou 'Muito Alto Risco', justificando-se a necessidade de prevenção de TEV através de medidas profiláticas mecânicas e/ou quimioprofilaxia.

Risco Tromboembólico: Etiopatogenia e Profilaxia em pacientes mastectomizadas submetidas a
Reconstrução Mamária

Tabela I- Protocolo de Profilaxia de TEV na Reconstrução Mamária

| PROTOCOLO DE PROFILAXIA DE TEV NA RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA | |
|---|--------------------------|
| Nome: | |
| Data de nascimento: | |
| Nº processo: | |
| Altura: | Peso: IMC: |
| Data de internamento: | Nº dias de internamento: |
| Diagnóstico: | |
| Reconstrução mamária: <input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Diferida | |
| Tipo de cirurgia: | PONTUAÇÃO |
| IDADE | |
| <input type="checkbox"/> ≤40 anos (0 pts) <input type="checkbox"/> 41-60 anos (1 pt) <input type="checkbox"/> 61-74 (2 pts) <input type="checkbox"/> ≥75 anos (3 pts) | |
| CIRURGIA | |
| <input type="checkbox"/> Cirurgia minor (<1h) (1 pt) <input type="checkbox"/> Cirurgia major 1-2h (2 pts) <input type="checkbox"/> Cirurgia major 2-3h (3 pts) <input type="checkbox"/> Cirurgia major ≥3h (5 pts) <input type="checkbox"/> Acesso venoso central (1 pt) | |
| ANTECEDENTES PESSOAIS | |
| <input type="checkbox"/> Varizes de membros inferiores (1 pt) <input type="checkbox"/> Edema de membros inferiores (1 pt) <input type="checkbox"/> Obesidade (IMC>30kg/m²) (1 pt) <input type="checkbox"/> Trombofilia (3 pts) <input type="checkbox"/> História de TEV (3 pts) <input type="checkbox"/> História de doença oncológica (2 pts) <input type="checkbox"/> Doença oncológica atual (3 pts) <input type="checkbox"/> Anticoncepcionais orais (1 pt) <input type="checkbox"/> Terapia hormonal de substituição (1 pt) <input type="checkbox"/> Hormonoterapia (2 pts) | |
| TOTAL DE PONTOS | |

Risco Tromboembólico: Etiopatogenia e Profilaxia em pacientes mastectomizadas submetidas a
Reconstrução Mamária

| MEDIDAS PROFILÁTICAS | |
|---|--|
| <p style="text-align: center;"><u>Deambulação precoce para TODOS os riscos</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uso de meias elásticas de média compressão 2. Compressão pneumática intermitente 3. Heparina BPM 40 mg SC/dia <p>Profilaxia consoante pontuação total obtida:</p> | |
| BAIXO RISCO (0 a 1 pt) | |
| <ul style="list-style-type: none"> • 1 (opcional) | |
| MÉDIO RISCO (2 pts) | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Qualquer um dos métodos (individualmente) | |
| ALTO RISCO (3 a 4 pts) | |
| <ul style="list-style-type: none"> • 2 <u>ou</u> • 3 <u>ou</u> • 3 + (1 ou 2) | |
| MUITO ALTO RISCO (≥ 5 pts) | |
| <ul style="list-style-type: none"> • 3 <u>ou</u> • 3 + (1 ou 2) | |

| MEDIDAS DE SEGURANÇA |
|--|
| ANTICOAGULAÇÃO, ponderar o seu uso se: |
| <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Hemorragia ativa<input type="checkbox"/> Trombocitopenia induzida por heparina (atual ou passada)<input type="checkbox"/> Contagem de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$<input type="checkbox"/> Paciente medicado com anticoagulantes, inibidores plaquetários (ex.: AINEs, clopidogrel, salicilatos) |
| COMPRESSÃO PNEUMÁTICA INTERMITENTE, ponderar o seu uso se : |
| <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Doença arterial periférica severa<input type="checkbox"/> Insuficiência cardíaca congestiva<input type="checkbox"/> Trombose venosa profunda/superficial aguda |

Conclusão e perspectivas futuras

A importância da prevenção, em detrimento do tratamento do TEV é crítica para a redução da morbimortalidade, assim como a estratificação do risco baseada na evidência. Assim sendo, uma abrangente história pré-operatória e um correto exame físico representam as ferramentas essenciais para avaliar o risco tromboembólico.

A avaliação do risco de TEV através de uma estratificação de risco individual ponderado corresponde a um dos métodos preferidos e cientificamente mais bem comprovados pela literatura científica.

Contudo, estudos recentes apontam para a falta de especificidade destes modelos para a cirurgia de reconstrução mamária e a não inclusão de fatores de risco que seriam cruciais para uma correta ponderação do risco de tromboembolismo venoso.

O 'Protocolo de Profilaxia de TEV na Reconstrução Mamária' tem como objetivo uma melhor estratificação deste subgrupo cirúrgico, podendo ser facilmente aplicado e utilizado futuramente para uma correta tromboprofilaxia nos serviços de Cirurgia Plástica e Reconstructiva.

Referências Bibliográficas

1. De Palo VA. Thromboembolism.
2. GJ M. Prevention of thrombosis with warfarin, aspirin, and mechanical methods. *Clin Cornerstone* 2005;7(4):49-56.
3. Agnelli G SF, Becattini C. Direct thrombin inhibitors for the prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery. *Curr Pharm Des* 2005;11(30):3885-91.
4. Agudelo JF MS, Smith WR. Venous thromboembolism in orthopedic trauma patient. 2005; 28(10):1164-71.
5. Jaffer AK BW, Krebs V, Hurbaneck JG, Morra N, Brotman DJ. Duration of anesthesia and venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Mayo Clin Proc* 2005;80(6):732-8.
6. Mismetti P ZP, Pernod G, Baylot, Estebe JP, Barrelier MT, et al. Thromboprophylaxis in orthopedic surgery and traumatology. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24(8):871-89.
7. Davison SP, Venturi ML, Attinger CE, Baker SB, Spear SL. Prevention of venous thromboembolism in the plastic surgery patient. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:43E-51E.
8. Craig ES WM, Fusi S. Venous thromboembolism risk factors in breast cancer patients undergoing deep inferior epigastric perforator flap reconstruction. *Microsurgery* 2012;32:334-5.
9. Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G, et al. Validation of the Caprini Risk Assessment Model in plastic and reconstructive surgery patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2011;212:105-12 8p.
10. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis: JTH* 2008;6:1105-12.
11. Sousou T, Khorana AA. New insights into cancer-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:316-20.
12. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008;6:601-8.
13. Lemaine V, McCarthy C, Kaplan K, et al. Venous thromboembolism following microsurgical breast reconstruction: an objective analysis in 225 consecutive patients using low-molecular-weight heparin prophylaxis. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:1399-406.
14. Pannucci CJ, Wachtman CF, Dreszer G, et al. The effect of postoperative enoxaparin on risk for reoperative hematoma. *Plastic And Reconstructive Surgery* 2012;129:160-8.
15. Pannucci CJ, Dreszer G, Wachtman CF, et al. Postoperative enoxaparin prevents symptomatic venous thromboembolism in high-risk plastic surgery patients. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:1093-103.
16. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004;164:1653-61.
17. Miskiewicz K, Perreault I, Landes G, et al. Venous thromboembolism in plastic surgery: incidence, current practice and recommendations. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 2009;62:580-8.
18. Hafez DA, Trussler AP, Kenkel JM. Procedural risk for venous thromboembolism in abdominal contouring surgery: a systematic review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:352-62.
19. Fischer JP, Wes AM, Tuggle CT, Wu LC. Venous thromboembolism risk in mastectomy and immediate breast reconstruction: analysis of the 2005 to 2011 American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program data sets. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:263e-73e.
20. Nwaogu I, Yan Y, Margenthaler JA, Myckatyn TM. Venous Thromboembolism after Breast Reconstruction in Patients Undergoing Breast Surgery: An American College of Surgeons NSQIP Analysis. *J Am Coll Surg* 2015;220:886-93.
21. Seddighzadeh A, Shetty R, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in patients with active cancer. *Thrombosis and haemostasis* 2007;98:656-61.

22. Osborne NH, Wakefield TW, Henke PK. Venous thromboembolism in cancer patients undergoing major surgery. *Annals of surgical oncology* 2008;15:3567-78.
23. Falanga A. Thrombophilia in cancer. *Seminars In Thrombosis And Hemostasis* 2005;31:104-10.
24. Boccaccio C CP. Oncogenes, cancer, and hemostasis. Khorana AA, Francis CW, editors *Cancer-associated Thrombosis New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment* London: Informa Healthcare 2007:10-23.
25. Blann AD, Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiology Research And Practice* 2011;2011:394740-.
26. Fernandez PM, Patierno SR, Rickles FR. Tissue factor and fibrin in tumor angiogenesis. *Seminars In Thrombosis And Hemostasis* 2004;30:31-44.
27. Baran J, Baj-Krzyworzeka M, Weglarczyk K, et al. Circulating tumour-derived microvesicles in plasma of gastric cancer patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII* 2010;59:841-50.
28. Tesselaar MET, Romijn FPHTM, van der Linden IK, Bertina RM, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity in cancer patients with and without thrombosis. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis: JTH* 2009;7:1421-3.
29. Subichin MP, Patel NV, Wagner DS. Method of Breast Reconstruction Determines Venous Thromboembolism Risk Better Than Current Prediction Models. *Plastic And Reconstructive Surgery Global Open* 2015;3:e397-e.
30. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Annals Of Surgery* 2006;243:89-95.
31. Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;109:I-4 1p.
32. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Disease-A-Month: DM* 2005;51:70-8.
33. Stam F, van Guldener C, Ter Wee PM, Jakobs C, de Meer K, Stehouwer CDA. Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease. *Kidney International* 2005;67:259-64.
34. Ikegaya N, Yanagisawa C, Kumagai H. Relationship between plasma homocysteine concentration and urinary markers of tubulointerstitial injury. *Kidney International* 2005;67:375-.
35. Hankey GJ, Eikelboom JW, Loh K, et al. Sustained homocysteine-lowering effect over time of folic acid-based multivitamin therapy in stroke patients despite increasing folate status in the population. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 2005;19:110-6.
36. Greer IA. Endothelial cell microparticles and antiphospholipid syndrome: pathologic explanations and diagnostic opportunities. *Thrombosis and haemostasis* 2004;91:636-8.
37. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004;175:189-202.
38. Robertson L, Wu O, Greer I. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Current opinion in obstetrics & gynecology* 2004;16:453-8.
39. Enajat M, Damen TH, Geenen A, Timman R, van der Hulst RR, Mureau MA. Pulmonary embolism after abdominal flap breast reconstruction: prediction and prevention. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:1213-22.
40. Konstantinides S, Schäfer K, Neels JG, Dellas C, Loskutoff DJ. Inhibition of endogenous leptin protects mice from arterial and venous thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology* 2004;24:2196-201.
41. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573-80.
42. Simon T, Beau Yon de Jonage-Canonico M, Oger E, et al. Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2006;4:71-6.
43. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation* 2005;111:650-6 7p.

44. Willenberg T, Schumacher A, Amann-Vesti B, et al. Impact of obesity on venous hemodynamics of the lower limbs. *Journal Of Vascular Surgery* 2010;52:664-8.
45. Arfvidsson B, Eklof B, Balfour J. Iliofemoral venous pressure correlates with intraabdominal pressure in morbidly obese patients. *Vascular And Endovascular Surgery* 2005;39:505-9.
46. Milsom CC, Yu JL, Mackman N, et al. Tissue factor regulation by epidermal growth factor receptor and epithelial-to-mesenchymal transitions: effect on tumor initiation and angiogenesis. *Cancer research* 2008;68:10068-76.
47. Winer EP. Optimizing endocrine therapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:1609-10 2p.
48. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacological Reviews* 2008;60:210-41.
49. (EBCTCG) EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
50. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *Journal Of The National Cancer Institute* 2007;99:272-82.
51. Hernandez RK, Sorensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer* 2009;115:4442-9.
52. Goldhaber SZ. Tamoxifen: preventing breast cancer and placing the risk of deep vein thrombosis in perspective. *Circulation* 2005;111:539-41.
53. Kelley BP, Valero V, Yi M, Kronowitz SJ. Tamoxifen increases the risk of microvascular flap complications in patients undergoing microvascular breast reconstruction. *Plastic And Reconstructive Surgery* 2012;129:305-14.
54. Jokuszies A, Radtke C, Betzler C, Branski L, Krämer R, Vogt PM. Is tamoxifen associated with an increased risk for thromboembolic complications in patients undergoing microvascular breast reconstruction? *German Medical Science: GMS E-Journal* 2013;11:Doc05-Doc.
55. Misra A, Chester D, Park A. A comparison of postoperative pain between DIEP and extended latissimus dorsi flaps in breast reconstruction. *Plastic And Reconstructive Surgery* 2006;117:1108-12.
56. Sajid MS, Shakir AJ, Khatri K, Baig MK. Lithotomy-related neurovascular complications in the lower limbs after colorectal surgery. *Colorectal Disease: The Official Journal Of The Association Of Coloproctology Of Great Britain And Ireland* 2011;13:1203-13.
57. Garg PK, Teckchandani N, Hadke NS, Chander J, Nigam S, Puri SK. Alteration in coagulation profile and incidence of DVT in laparoscopic cholecystectomy. *International Journal Of Surgery (London, England)* 2009;7:130-5.
58. Pannucci CJ, Alderman AK, Brown SL, Wakefield TW, Wilkins EG. The effect of abdominal wall plication on intra-abdominal pressure and lower extremity venous flow: a case report. *Journal Of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS* 2012;65:392-4.
59. Clavijo-Alvarez JA, Pannucci CJ, Oppenheimer AJ, Wilkins EG, Rubin JP. Prevention of venous thromboembolism in body contouring surgery: a national survey of 596 ASPS surgeons. *Annals Of Plastic Surgery* 2011;66:228-32.
60. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *J Vasc Surg* 2012;55:1035-40 e4.
61. Lovely JK, Nehring SA, Boughey JC, et al. Balancing venous thromboembolism and hematoma after breast surgery. *Annals of surgical oncology* 2012;19:3230-5.
62. Andtbacka RH, Babiera G, Singletary SE, et al. Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways. *Ann Surg* 2006;243:96-101.
63. Tran BH, Nguyen TJ, Hwang BH, et al. Risk factors associated with venous thromboembolism in 49,028 mastectomy patients. *Breast* 2013;22:444-8.

64. Pannucci CJ, Barta RJ, Portschy PR, et al. Assessment of postoperative venous thromboembolism risk in plastic surgery patients using the 2005 and 2010 Caprini Risk score. *Plastic And Reconstructive Surgery* 2012;130:343-53.
65. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA, Jr., Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg* 2010;251:344-50.
66. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *American Journal of Surgery* 2010;199:S3-10 1p.
67. Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis: JTH* 2004;2:2156-61.
68. Bergqvist D. Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis. *Journal Of Surgical Oncology* 2007;95:167-74.
69. Deheinzelin D, Braga AL, Martins LC, et al. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis: JTH* 2006;4:1266-70.
70. Murphy RX, Jr., Alderman A, Gutowski K, et al. Evidence-based practices for thromboembolism prevention: summary of the ASPS Venous Thromboembolism Task Force Report. *Plastic And Reconstructive Surgery* 2012;130:168e-75e.
71. Surgeons TASoB. Position statement on venous thromboembolism prophylaxis for patients undergoing breast operations 2011.
72. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e227S-77S.
73. Kyriazi V. Breast cancer as an acquired thrombophilic state. *J Breast Cancer* 2012;15:148-56.
74. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Annals Of Internal Medicine* 2004;140:867-73.
75. Richards K, Forouhi P, Johnston A, Malata CM. Pre-operative thrombotic complications of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Implications for immediate breast reconstruction. *Annals Of Medicine And Surgery* (2012) 2014;4:80-4.
76. Kim EK, Eom JS, Ahn SH, Son BH, Lee TJ. The efficacy of prophylactic low-molecular-weight heparin to prevent pulmonary thromboembolism in immediate breast reconstruction using the TRAM flap. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:9-12.
77. Sweetland S, Green J, Liu B, et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2009;339:b4583-b.
78. Seruya M, Venturi ML, Iorio ML, Davison SP. Efficacy and safety of venous thromboembolism prophylaxis in highest risk plastic surgery patients. *Plastic And Reconstructive Surgery* 2008;122:1701-8.
79. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *The New England Journal Of Medicine* 2012;366:601-9.
80. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *ASH Education Program Book* 2013;2013:684-91.
81. Vitug AF, Newman LA. Complications in breast surgery. *The Surgical clinics of North America* 2007;87:431-51, x.
82. Pannucci CJ, Wilkins EG. Hematoma risk should not preclude the use of venous thromboembolism prophylaxis. *Aesthet Surg J* 2009;29:338; author reply 9.
83. Durnig P, Jungwirth W. Low-molecular-weight heparin and postoperative bleeding in rhytidectomy. *Plastic And Reconstructive Surgery* 2006;118:502-7.
84. Hatef DA, Kenkel JM, Nguyen MQ, et al. Thromboembolic risk assessment and the efficacy of enoxaparin prophylaxis in excisional body contouring surgery. *Plast Reconstr Surg* 2008;122:269-79.

85. Liao EC, Taghinia AH, Nguyen LP, Yueh JH, May JW, Jr., Orgill DP. Incidence of hematoma complication with heparin venous thrombosis prophylaxis after TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:1101-7.
86. Davison SP, Massoumi W. Our complication, your problem. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:1428-9.